

Утверждаю:

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Центра
теоретических проблем физико-химической
фармакологии Российской академии наук,

профессор

Атауллаханов Ф.И

«28» апреля 2015 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации на диссертационную работу **Албантовой Анастасии Александровны «Влияние действия биологически активных соединений с антиоксидантной и рострегулирующей активностью на клеточные и субклеточные структуры»**, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика

Актуальность темы диссертации. Антиоксиданты активно применяются в медицине и биологии для коррекции патологических состояний, протекающих на фоне усиления окислительных процессов. Однако, перечень нетоксичных, официально разрешенных к использованию АО невелик. К таким препаратам относится регулятор роста растений мелафен, синтезированный в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, который применяется в с/х для предпосевной обработки растений. Данный препарат вызывает большой интерес, поскольку хорошо растворим в воде и проявляет свои свойства в сверхнизких концентрациях. Созданные в ИБХФ РАН антиоксиданты фенозан К и ИХФАН-10 относятся к ингибиторам, которые могут быть применены в медицине и пищевой промышленности. Эти антиоксиданты являются "гибридными молекулами", сочетающие в своей структуре несколько характеристических групп, воздействующих на различные процессы в клетках. Данные АО исследовались на различных моделях, но изучения АО на эритроцитах, которые могут переносить лекарственные препараты по организму, проведенное в широком интервале концентраций и одновременно *in vivo* и *in vitro* не было. Данная работа была выполнена методом иммуноблоттинга и методом АСМ. Атомно-силовая микроскопия (АСМ) в настоящее время становится одним из перспективных методов изучения структурных особенностей биологических объектов, поскольку позволяет получать трехмерные изображения с высоким разрешением. Метод АСМ может дать важную информацию при исследовании действия биологически активных соединений по изменению размерных параметров эритроцитов (объем, площадь, высота). Таким образом, **актуальность темы диссертации Албантовой А.А сомнений не вызывает.**

Диссертация структурирована стандартным образом. Первая глава посвящена обзору важных литературных данных. Во введении обоснованы актуальность работы, ее

цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Научная новизна рассматриваемой работы состоит в том, что автором впервые проведено исследование воздействия препаратов: мелафена, фенозана К и ИХФАН-10 на растительные митохондрии и эритроциты животных с помощью метода АСМ *in vitro* и *in vivo*. При этом разработан довольно новый методический подход фиксации и изготовления образцов, измерения и методики обработки результатов.

Впервые получены двумерные и трехмерные АСМ-имиджи препаратов растительных митохондрий в нормальном состоянии, патологически измененных в результате стрессового воздействия, а также с протекторным эффектом мелафена.

На основе количественного анализа АСМ имиджей было обнаружено изменение геометрических параметров эритроцитов при гликолитическом голодании *in vitro* - что демонстрирует возможность использования метода АСМ для анализа изменений функционального состояния эритроцитов в норме и при различных воздействиях, в том числе при малых дозах антиоксидантов фенозана К и ИХФАН-10.

Методом иммуноферментного анализа впервые обнаружено влияние малых доз фенозана калия и мелафена на экспрессию белков p53 и Bcl-2 - ключевых регуляторных элементов сигнальных путей апоптоза клетки. **Исследование выполнено впервые, полученные результаты являются новыми.**

Практическая значимость. Результаты работы найдут применение в биофизике, биохимии и клеточной физиологии, а так же в практической медицине. Полученные в работе выводы и используемые методологические подходы могут быть применены для понимания механизма действия препаратов и для решения вопросов о безопасности их применения. В частности, разработка метода по изучению изменения размерных параметров эритроцитов при воздействии биологически активных соединений, расширяет возможности метода АСМ. Этот подход может быть использован как тест-система при лечении ряда заболеваний, связанных с изменением структурно-функциональных свойств эритроцитов, а также при разработке новых лекарственных форм и определения их влияния на эритроциты.

Метод АСМ позволил выявить ранее неизвестное действие мелафена в сверхнизких концентрациях на стабилизацию митохондрий гороха при стрессовых воздействиях, что позволяет использовать предложенный подход при исследовании действия других биологически активных соединений.

Получены новые данные по действию данных антиоксидантов на молекулярные мишени сигнального пути апоптоза, что может быть учтено при фармакологическом использовании препаратов.

Достоверность результатов обеспечивается использованием высокочувствительных, информативных физических (АСМ) и биохимических методов исследования (иммуноферментный анализ).

Недостатки и замечания

1. Изложение полученных экспериментальных данных в некоторых разделах несет некоторое единообразие.
2. Слишком большой объем информативного материала (гистограмм), которые можно было бы не приводить.
3. На некоторых гистограммах трудно читаемые шкалы на осях (Рисунок 4.2, Рисунок 4.4)
4. Исследование белков (для p53 и Bcl-2) при действии антиоксидантов проводилось на разных модельных системах, что затрудняет обобщение полученного результата, так действие препарата мелафен - было изучено на мышцах лейкозной линии АКЭ, а ИХФАН-10, фенозана К - на мышцах низкорактовой линии F1.

Приведенные замечания носят рекомендательный характер, не затрагивающий сути работы, выводов и результатов, не снижая общей положительной оценки работы. Допущенные автором неточности, не нарушают общей стройности изложения и не влияют на достоверность представленных результатов.

Диссертация Албантовой А.А. может быть квалифицирована как законченная работа, в которой успешно решены все поставленные задачи. Результаты работы доложены на многих конференциях и семинарах и представлены в 11 научных публикациях. Автореферат и публикации отражают содержание выполненной диссертационной работы. Сделанные автором выводы вполне обоснованы и достоверны и подтверждаются приведенным в работе фактическим материалом.

Диссертационная работа Албантовой А.А. по своей актуальности, научной новизне и значимости полученных результатов отвечает всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Албантова А.А заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – «Биофизика».

Диссертационная работа Албантовой А.А. обсуждена на семинаре физико-химической биологии Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН 28 апреля 2015 г. (протокол №3).

Д.м.н, заведующая лабораторией этнической
фармакологической метрологии,
Ученый секретарь Центра теоретических
проблем физико-химической фармакологии РАН

Николаева Ирина Сергеевна

Почтовый адрес: 119334, Москва, Ленинский пр. 38,
корп.1, Тел 8 (495) 938-25-33
e-mail: nikol.39@mail.ru



Людмила Николаевна И.С.
Зав. сект.
Зам. дир. сектора
И. П. Сорокина /
С.С.